

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テグメント* (参考)
A 6 1 K 38/55		A 6 1 K 9/00	4 C 0 7 6
9/00		A 6 1 P 7/02	4 C 0 8 4
A 6 1 P 7/02		43/00	1 1 1
43/00	1 1 1	A 6 1 K 37/64	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 26 頁)			
(21) 出願番号	特願2000-613460(P2000-613460)	(71) 出願人	アストラゼネカ アクチボラグ
(86) (22) 出願日	平成12年4月19日 (2000. 4. 19)		スウェーデン国 151 85 セーデルテル
(85) 翻訳文提出日	平成13年10月18日 (2001. 10. 18)		イエ (無番地)
(86) 国際出願番号	P C T / S E 0 0 / 0 0 7 5 6	(72) 発明者	ガスタフソン, デビッド
(87) 国際公開番号	W O 0 0 / 6 4 4 7 0		スウェーデン国エスー431 83 メルンダ
(87) 国際公開日	平成12年11月2日 (2000. 11. 2)		ル, アストラゼネカ・エアル・オー・デ
(31) 優先権主張番号	9 9 0 1 4 4 2 - 5		ー・メルンダル
(32) 優先日	平成11年4月21日 (1999. 4. 21)	(74) 代理人	弁理士 社本 一夫 (外5名)
(33) 優先権主張国	スウェーデン (S E)	F ターム (参考)	4C076 AA11 AA36 BB01 BB11 CC11
(31) 優先権主張番号	9 9 0 4 4 1 9 - 0		EE31 EE38 FF04
(32) 優先日	平成11年12月3日 (1999. 12. 3)		4C084 AA03 BA44 DC35 NA02 NA05
(33) 優先権主張国	スウェーデン (S E)		ZA541 ZA542 ZC201 ZC202
			ZC751

(54) 【発明の名称】 低分子量トロンビン阻害物質およびそのプロドラッグを含む医薬製剤

## (57) 【要約】

本発明により、キット製品であって、(a) 低分子量トロンビン阻害物質またはその薬学的に許容しうる誘導体を、薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物で含む医薬製剤、および (b) 低分子量トロンビン阻害物質のプロドラッグまたはそのプロドラッグの薬学的に許容しうる誘導体を、薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物で含む医薬製剤を含み、成分 (a) および (b) がそれぞれ、もう一方と一緒に投与に適する形で与えられているキット製品、更には、トロンビンの阻害が必要とされるまたは望まれる状態の治療におけるこのようなキット製品の使用を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 キット製品であって、

(a) 低分子量トロンビン阻害物質またはその薬学的に許容しうる誘導体を、薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物を含む医薬製剤；および

(b) 低分子量トロンビン阻害物質のプロドラッグまたはそのプロドラッグの薬学的に許容しうる誘導体を、薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物を含む医薬製剤を含み、成分(a)および(b)がそれぞれ、もう一方と一絡の投与に適する形で与えられているキット製品。

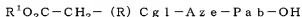
【請求項2】 成分(b)のプロドラッグが、成分(a)のトロンビン阻害物質のプロドラッグである請求項1に記載のキット製品。

【請求項3】 成分(a)および(b)が、トロンビンの阻害が必要とされるまたは望まれる状態の治療において逐次的、別々のおよび／または同時の使用に適している請求項1または請求項2に記載のキット製品。

【請求項4】 状態が深静脈血栓症である請求項3に記載のキット製品。

【請求項5】 トロンビン阻害物質がメラガトランである請求項1～4のいずれか1項に記載のキット製品。

【請求項6】 プロドラッグが、式



(式中、 $R^1$ は、直鎖または分岐状 $C_{1-6}$ アルキルであり、OH基は、Pab中のアミノ基の一つに取って代わる)を有する請求項5に記載のキット製品。

【請求項7】  $R^1$ が、メチル、エチルまたはプロピルである請求項6に記載のキット製品。

【請求項8】 トロンビン阻害物質またはその誘導体を含む製剤が経口製剤であり、そのプロドラッグまたはその誘導体を含む製剤が経口製剤である請求項1～7のいずれか1項に記載のキット製品。

【請求項9】 請求項1～8のいずれか1項に記載のキット製品を製造する

方法であって、請求項1～8のいずれか1項に記載の成分(a)を、請求項1～8のいずれか1項に記載の成分(b)と連結させ、それによって該二つの成分を互いに一緒に投与するの適当にさせることを含む方法。

【請求項10】 キット製品であって、

(1) 請求項1～8のいずれか1項に記載の成分(a)および(b)の一方；と

(2) その成分を該二つの成分のもう一方と一緒に使用する取扱い説明書とを一緒に含むキット製品。

【請求項11】 低分子量トロンビン阻害物質（またはその薬学的に許容しうる誘導体）および低分子量トロンビン阻害物質のプロドラッグ（またはそのプロドラッグの薬学的に許容しうる誘導体）を、薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物で含む医薬製剤。

【請求項12】 トロンビンの阻害が必要とされるまたは望まれる状態の治療方法であって、

(a) 低分子量トロンビン阻害物質またはその薬学的に許容しうる誘導体を、薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物で含む医薬製剤；と

(b) 低分子量トロンビン阻害物質のプロドラッグまたはそのプロドラッグの薬学的に許容しうる誘導体を、薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物で含む医薬製剤  
との一緒の、このような状態に苦しむまたは感受性の患者への投与を含む治療方法。

【請求項13】 成分(a)を、成分(b)の投与の開始前に投与する請求項12に記載の方法。

【請求項14】 トロンビンの阻害が必要とされるまたは望まれる状態の治療方法であって、このような状態に苦しむまたは感受性の患者への請求項11に記載の製剤の投与を含む治療方法。

【請求項15】 状態が深静脈血栓症である請求項12～14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 1 6】 血栓症が外科手術によって生じる請求項 1 5 に記載の方法

。 【請求項 1 7】 外科手術が、胃腸外科手術または整形外科手術である請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】 成分 (a) を、外科手術の前および／または後に非経口投与し、成分 (b) をその外科手術後に経口投与する請求項 1 6 または請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】 トロンビンの阻害が必要とされるまたは望まれる状態の治療または予防であって、

(a) 低分子量トロンビン阻害物質またはその薬学的に許容しうる誘導体を、薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物を含む医薬製剤；と

(b) 低分子量トロンビン阻害物質のプロドラッグまたはそのプロドラッグの薬学的に許容しうる誘導体を、薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物を含む医薬製剤

との一併の、このような状態に苦しむまたは感受性の患者への投与を含む治療または予防のための薬剤の製造におけるトロンビン阻害物質またはその薬学的に許容しうる誘導体の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、低分子量トロンビン阻害物質の新規使用に関する。

【0002】

背景および先行技術

血液凝固は、止血（すなわち、損傷した血管からの血液流失の防止）および血栓症（すなわち、時々、血管閉塞をもたらす、血管中での血餅の形成）の両方に関与する重要な過程である。

【0003】

凝固は、複雑な一連の酵素反応の結果である。この反応列における最終段階の一つは、プロ酵素プロトロンビンの活性酵素トロンビンへの変換である。

トロンビンは、凝固において中心的な役割を果たすことが知られている。それは、血小板を活性化させて血小板凝集をもたらす、フィブリノーゲンをフィブリンモノマーに変換するが、これらは自発的に重合してフィブリンポリマーになり、そしてXIII因子を活性化させるが、順次これは、それらポリマーを架橋して不溶性フィブリンを形成する。更に、トロンビンは、V因子およびVIII因子を活性化して、プロトロンビンからトロンビンの（“正のフィードバック”）生成をもたらす。

【0004】

トロンビンの有効な阻害物質は、このように、抗凝血薬として有用であると知られているおよび/または考えられるので、血栓症および関連障害の治療的処置において有用である。

【0005】

トロンビンの低分子量阻害物質の初期の開発は、Claesson によって Blood Coagul.Fibrinol. (1994) 5,411 に記載されている。低分子量トロンビン阻害物質は、より最近では、米国特許N° 4, 346, 078号; 国際特許出願WO93/11152号、WO93/18060号、WO93/05069号、WO94/20467号、WO94/29336号、WO95/35309号、WO95

／23609号、WO96／03374号、WO96／06832号、WO96／06849号、WO96／25426号、WO96／32110号、WO97／01338号、WO97／02284号、WO97／15190号、WO97／30708号、WO97／40024号、WO97／46577号、WO98／06740号、WO97／49404号、WO97／11693号、WO97／24135号、WO97／47299号、WO98／01422号、WO98／57932号、WO99／29664号、WO98／06741号、WO99／37668号、WO99／37611号、WO98／37075号、WO99／00371号、WO99／28297号、WO99／29670号、WO99／40072号、WO99／54313号、WO96／31504号、WO00／01704号およびWO00／08014号；および欧州特許出願第648780号、同第468231号、同第559046号、同第641779号、同第185390号、同第526877号、同第542525号、同第195212号、同第362002号、同第364344号、同第530167号、同第293881号、同第686642号、同第669317号、同第601459号および同第623596号に記載されている。

【0006】

上述の文書の中に、活性トロンピン阻害物質と、そのトロンピン阻害物質のプロドラッグとの一緒の、または実際は任意のトロンピン阻害物質のプロドラッグとの一緒の投与を開示または示唆しているものはない。

【0007】

深静脈血栓症（DVT）および肺塞栓症（PE）は、主要な健康課題であり、重大な結果を生じることがありうる。特に、PEは、致命的でありうるし、または再発性塞栓症による肺高血圧症および心不全の発症を引き起こすことがありうる。DVTは、身体の患部（例えば、下肢）に血栓症後静脈不全および潰瘍を引き起こすことがありうる。両方とも一般的な状態であり、世界的保健医療費に大きな影響を与える。

【0008】

整形外科手術後には、かなりのDVTおよびPE発病率がある。例えば、人工

股関節置換術を受けた患者の場合、血栓予防の不存在下でのDVT発病率は、45～57％程度に高いことがありうる。更に、近位DVTの発病率は、23～36％でありうるし、致命的PEの発病率は0.34～6％でありうる。血栓予防の不存在下で人工膝関節置換術を受けた患者の場合、手術後DVT発病率は40～84％、近位DVT発病率は9～20％、致命的PE発病率は0.2～0.7％である。血栓予防の不存在下で全身外科手術を受けた患者の場合、手術後DVT発病率は約25％である。（参考文献：Chest（1998）114,531S-560S）

低用量の皮下（s.c.）未分別ヘパリンは、整形外科手術および全身外科手術によって生じる静脈血栓塞栓症のために現在最も広く用いられている予防的処置である。人工股関節置換術後のDVT発病率は、減少することが示されている（上のChestの参考文献を参照されたい）。

#### 【0009】

人工股関節および膝関節置換手術後のDVTの予防における低分子量ヘパリン（LMWH）の使用は、（低用量未分別ヘパリンと比較した場合）付随する出血の増加を伴うことなく、発病率を更に減少させることが示されている（上のChestの参考文献を参照されたい）。

#### 【0010】

しかしながら、ヘパリンを用いた長期間の処置は、増加した骨粗鬆症の危険性を生じることが示されている。ヘパリンは、“ヘパリン誘発性血小板減少症”（HIT）を引き起こすこともありうるし、内因性トロンビン阻害物質の血漿レベルに依存し、そして血餅結合トロンビンを失活させない。

#### 【0011】

ワルファリン（ビタミンKアンタゴニスト）のような経口抗凝薬は、主要な外科手術後にDVTを減少させる場合に有効であることが示されている（上のChestの参考文献を参照されたい）。しかしながら、出血の危険性および頻繁な検査室管理の必要性ゆえに、この物質の使用は、概して、高危険度の患者および／または長期間使用のために残されている。ビタミンKアンタゴニストは、他の薬物および若干の食物との注目すべき相互作用の危険性も示すので、それらの使用には、患者の血液凝固状態の監視が必要である。

【0012】

アスピリンのような抗血小板薬は、DVTを予防する場合に限られた効力を有することが示されている（上の Chest の参考文献を参照されたい）。

人工股関節置換手術の経過中に行われる比較臨床実験は、トロンビン阻害物質ヒルジンの皮下投与が、付随する出血の増加を伴うことなく全および近位DVTの頻度を減少させる場合に、未分別ヘパリンおよびLMWHより優れているということを示している（Eriksson et al in Lancet, 347, 635 (1996) および J. Bone Joint Surg., Sep., 11 (1996) を参照されたい）。しかしながら、ヒルジンは高価であり、免疫原性の可能性がある。

【0013】

したがって、DVTのような血栓症状態の有効な治療が必要とされる。

発明の開示

本発明者は、驚くべきことに、低分子量トロンビン阻害物質と、トロンビン阻害物質の（またはそのトロンビン阻害物質の）プロドラッグとの一緒の投与が、注目に値する抗凝固作用を生じることを発見した。

【0014】

本発明の第一の側面により、キット製品であって、成分

(a) 低分子量トロンビン阻害物質またはその薬学的に許容しうる誘導体を、薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物で含む医薬製剤；および

(b) 低分子量トロンビン阻害物質のプロドラッグまたはそのプロドラッグの薬学的に許容しうる誘導体を、薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物で含む医薬製剤を含み、成分 (a) および (b) がそれぞれ、もう一方と一緒の投与に適する形で与えられているキット製品を提供する。

【0015】

成分 (b) のプロドラッグは、成分 (a) の活性な低分子量トロンビン阻害物質のプロドラッグであることが好適である。

本発明のもう一つの側面により、本明細書中に記載のキット製品を製造する方



法であって、上に定義の成分 (a) を、上に定義の成分 (b) と連結させ、それによってそれら二つの成分を互いに一緒に投与するの適当にさせることを含む方法を提供する。

【0016】

二つの成分を互いに“連結 (into association with)” させることにより、本発明者は、成分 (a) および (b) が、

(i) 併用療法において互いに一緒に用いるために引き続き一緒にされる別々の製剤として (すなわち、互いに独立して) 与えられてよい; または

(ii) 併用療法において互いに一緒に用いるために“組合せパック” の別々の成分として一緒に包装されてよいまたは与えられてよい  
ということを含む。

【0017】

したがって、キット製品であって、

(1) 本明細書中に定義の成分 (a) および (b) の一方; と

(2) その成分をそれら二つの成分のもう一方と一緒に使用する取扱説明書とを一緒に含むキット製品を更に提供する。

【0018】

本明細書中に定義のキット製品は、反復投与を行うために、適当な量/用量のトロンビン阻害物質を含む2種類以上の製剤、および/または適当な量/用量のそれぞれのプロドラッグを含む2種類以上の製剤を含んでよい。2種類以上の製剤 (トロンビン阻害物質またはプロドラッグを含む) が存在する場合、このような製剤は、トロンビン阻害物質/プロドラッグの用量、化学組成および/または物理的形態に関して同じであってよいまたは異なっていてよい。

【0019】

本発明のもう一つの側面は、トロンビンの阻害が必要とされるまたは望まれる状態の治療方法であって、

(a) 低分子量トロンビン阻害物質またはその薬学的に許容しうる誘導体を、薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物を含む医薬製剤; と

(b) 低分子量トロンビン阻害物質のプロドラッグまたはそのプロドラッグの薬学的に許容しうる誘導体を、薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物で含む医薬製剤との一緒の、このような状態に苦しむまたは感受性の患者への投与を含む治療方法を提供する。

【0020】

不正産を避けるために、本明細書中で用いられる“治療”という用語は、治療および/または予防的処置を含む。

トロンビン阻害物質およびプロドラッグの“薬学的に許容しうる誘導体”には、塩（例えば、薬学的に許容しうる無毒性有機または無機酸付加塩）および溶媒和化合物が含まれる。活性トロンビン阻害物質の薬学的に許容しうる誘導体という用語には、そのトロンビン阻害物質と同様の生物学的機能および/または活性を有するが、本発明の目的に関して、そのトロンビン阻害物質のプロドラッグを含まない誘導体が含まれるということは理解されるであろう。

【0021】

“と一緒の投与”により、本発明者は、トロンビン阻害物質および/またはプロドラッグを含むそれぞれの製剤を、適切な状態であって、急性または慢性であってよい状態の治療経過にわたって逐次的に、別個におよび/または同時に投与することを含む。好ましくは、その用語は、2種類の製剤を、適切な状態の治療経過にわたり、それら2種類の製剤のどちらかを、同じ治療経過にわたってもう一方の製剤の不存在下において単独で（場合により、反復して）投与する場合よりも大きい、患者にとって有益な作用がやがて存在するように十分に接近して（場合により、反復して）投与することを含む。ある組合せが、特定の状態に関しておよびその治療経過にわたってより大きい有益な作用を与えるか否かの決定は、治療されるまたは予防される状態に依るであろうが、熟練者によって常套手段によって達成される。

【0022】

“と一緒の”という用語は、2種類の製剤の一方または他方を、他の成分を用いた投与の前、後および/またはと同時に（場合により、反復して）投与してよ

いことを含む。この内容で用いられる場合、“同時に投与される”および“と同時に投与される”という用語は、トロンビン阻害物質およびプロドラッグの個々の用量を互いに48時間以内（例えば、24時間）に投与することを含む。

【0023】

本明細書中に記載の成分（a）および（b）は、組合せ製剤として与えられ（すなわち、低分子量トロンビン阻害物質およびプロドラッグを含む一つの製剤として与えられ）てもよい。

【0024】

したがって、低分子量トロンビン阻害物質（またはその薬学的に許容しうる誘導体）および低分子量トロンビン阻害物質のプロドラッグ（またはそのプロドラッグの薬学的に許容しうる誘導体）を、薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物で含む医薬製剤を更に提供する。

【0025】

“低分子量トロンビン阻害物質”という用語は、当業者を理解されるであろう。その用語には、in vivo および/または in vitro 試験において実験的に決定しうる程度までトロンビンを阻害し、しかも2,000未満、好ましくは、1,000未満の分子量を有する物質（例えば、化合物）の任意の組成物が含まれるとも理解されう。

【0026】

好ましい低分子量トロンビン阻害物質には、低分子量のペプチド基剤、アミノ酸基剤および/またはペプチド類似体基剤トロンビン阻害物質が含まれる。

“低分子量のペプチド基剤、アミノ酸基剤および/またはペプチド類似体基剤トロンビン阻害物質”という用語には、1～4個のペプチド結合を含む低分子量トロンビン阻害物質が含まれると当業者により充分に理解されるであろうし、Cl aesson in Blood Coagul.Fibrin. (1994) 5,411 による概説論文に記載のもの、更には、米国特許N° 4,346,078号；国際特許出願WO93/11152号、WO93/18060号、WO93/05069号、WO94/20467号、WO94/29336号、WO95/35309号、WO95/23609号、WO96/03374号、WO96/06832号、WO96/0684

9号、WO96/25426号、WO96/32110号、WO97/01338号、WO97/02284号、WO97/15190号、WO97/30708号、WO97/40024号、WO97/46577号、WO98/06740号、WO97/49404号、WO97/11693号、WO97/24135号、WO97/47299号、WO98/01422号、WO98/57932号、WO99/29664号、WO98/06741号、WO99/37668号、WO99/37611号、WO98/37075号、WO99/00371号、WO99/28297号、WO99/29670号、WO99/40072号、WO99/54313号、WO96/31504号、WO00/01704号およびWO00/08014号；および欧州特許出願第648780号、同第468231号、同第559046号、同第641779号、同第185390号、同第526877号、同第542525号、同第195212号、同第362002号、同第364344号、同第530167号、同第293881号、同第686642号、同第669317号、同第601459号および同第623596号に開示されたものが含まれ、これら文書の全ての開示は、本明細書中に援用される。

#### 【0027】

好ましい低分子量ペプチド基剤トロンビン阻害物質には、 $\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})\text{Cha-Pic-Na}-\text{H}$ （式中、Chaはシクロヘキシルアラニンであり、Picは(S)-ピベコリン酸であり、Naはノルアグマチンである；イノガトラン (inogatran) として知られる；国際特許出願WO93/11152号を参照されたい）、そして特に、 $\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{R})\text{Cgl-Aze-Pab}-\text{H}$ （メラガトランとして知られる；上および国際特許出願WO94/29336号を参照されたい）が含まれる。

#### 【0028】

低分子量トロンビン阻害物質の“プロドラッグ”という用語には、経口または非経口投与後、in vivo で代謝されて、低分子量トロンビン阻害物質（本明細書中に定義の通り）を、実験的に検出する量でおよび経口または非経口投与後の所定の時間内に（例えば、6〜24時間の投与間隔内に（すなわち、1日に1〜

4回) ) 形成する任意の化合物が含まれる。挙げることができるトロンビン阻害物質メラガトランのプロドラッグには、国際特許出願WO 97/23499号に開示されたものが含まれる。好ましいプロドラッグは、式 $R^1O_2C-CH_2-(R)Cg1-Aze-Pab-OH$  (上のまたはWO 97/23499号の略語リストを参照されたい) (式中、 $R^1$ は、直鎖または分岐状 $C_{1-6}$ アルキルのような $C_{1-10}$ アルキルまたはベンジル (例えば、 $C_{1-4}$ アルキル、具体的には、メチル、プロピル、特に、エチル) であり、OH基は、 $Pab$ 中のアミジノ水素の一つに取って代わる) を有するものである。

#### 【0029】

“トロンビンの阻害が必要とされるまたは望まれる状態” という用語には、次が含まれると、当業者によって理解されるであろう。

ヒトを含めた動物の血液および組織中での血栓症および凝固能亢進の治療および/または予防。凝固能亢進は、血栓症をもたらすことがありうると知られている。挙げることができる凝固能亢進および血栓症に関連した状態には、V因子突然変異 (V因子 Leiden) のような遺伝性または後天性の活性プロテインC抵抗性、およびアンチトロンビンIII、プロテインC、プロテインS、ヘパリン補因子IIの遺伝性または後天性欠損症が含まれる。凝固能亢進および血栓症に関連していることが知られる他の状態には、循環性抗リン脂質抗体 (ループス性抗凝固因子)、ホモシステニン血症 (homocysteinemi)、ヘパリン誘導性血小板減少症およびフィブリン溶解欠損が含まれる。

#### 【0030】

凝固能亢進の徴候を伴うことなく望ましくない過剰のトロンビンが存在する状態、例えば、アルツハイマー病のような神経変性疾患の治療。

挙げることができる具体的な疾患状態には、静脈血栓症 (例えば、DVT) および肺塞栓症、動脈血栓症 (例えば、心筋梗塞、不安定狭心症、血栓症に基づく発作および末梢動脈血栓症の場合)、および通常は動脈細動中の心房からまたは経壁性心筋梗塞後の左心室からの、またはうっ血性心不全によって引き起こされる全身性塞栓症の治療的および/または予防的処置; 血栓溶解、経皮経管動脈形成術 (PTA) および冠状動脈バイパス手術後の再閉塞 (すなわち、血栓症) の

予防；顕微手術および通例の血管手術後の再血栓症の予防が含まれる。

【0031】

追加の適応には、細菌、多発性外傷、中毒または任意の他の機序によって引き起こされる播種性血管内凝固の治療的および／または予防的処置；血管が、血管移植片、血管ステント、血管カテーテル、機械的および生物学的人工弁または任意の他の医療装置のような体内の外來表面と接触している場合の抗凝血症性治療；および血管が、人工心肺装置を用いた心臓血管手術中または血液透析の場合のような体外の医療装置と接触している場合の抗凝血症性治療；特発性および成人の呼吸促進症候群、放射線または化学療法を用いた治療後の肺線維症、敗血症性ショック、敗血症、水腫が含まれるがこれに制限されるわけではない炎症性応答、冠狀動脈疾患のような急性または慢性的アテローム性動脈硬化症、大脳動脈疾患、末梢動脈疾患、再灌流損傷、および経皮経管動脈形成術（PTA）後の再狭窄の治療的および／または予防的処置が含まれる。

【0032】

好ましい状態には、血栓症、特に、遠位および近位DVTを含めたDVTが含まれる。本発明は、胃腸または整形外科手術（例えば、股関節または膝関節置換術）のような外科手術によって生じるDVTの予防的処置において特に有用である。これには、外科手術後の固定によって生じるDVTが含まれる。

【0033】

本発明により、トロンビン阻害物質、トロンビン阻害物質のプロドラッグ、および両方の誘導体を、経口によって、静脈内、皮下、口腔内、直腸内、皮膚に、鼻腔内、気管内、気管支内、局所に、任意の他の非経口経路により、または吸入によって、トロンビン阻害物質またはプロドラッグを薬学的に許容しうる剤形中に含む医薬製剤の形で投与することができる。治療される疾患、患者、更には、投与経路によって、それら組成物はいろいろな用量で投与することができる。

【0034】

好ましい供給方法は、全身性である。メラグラタンおよびその誘導体について、好ましい投与方式は、非経口、より好ましくは、静脈内、特に皮下である。メラグラタンのプロドラッグについて、好ましい投与方式は経口である。

【0035】

哺乳動物、特に、ヒトの治療的処置において、トロンビン阻害物質、トロンビン阻害物質のプロドラッグ、および両方の誘導体は、概して、予定の投与経路および標準的な医薬慣例に関して選択されうる薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤または担体との混合物での医薬製剤として投与されるであろう。

【0036】

トロンビン阻害物質を投与する場合に用いるのに適した製剤は、当該技術分野において知られていて、米国特許N° 4, 346, 078号；国際特許出願WO 93/11152号、WO93/18060号、WO93/05069号、WO94/20467号、WO94/29336号、WO95/35309号、WO95/23609号、WO96/03374号、WO96/06832号、WO96/06849号、WO96/25426号、WO96/32110号、WO97/01338号、WO97/02284号、WO97/15190号、WO97/30708号、WO97/40024号、WO97/46577号、WO98/06740号、WO97/49404号、WO97/11693号、WO97/24135号、WO97/47299号、WO98/01422号、WO98/57932号、WO99/29664号、WO98/06741号、WO99/37668号、WO99/37611号、WO98/37075号、WO99/00371号、WO99/28297号、WO99/29670号、WO99/40072号、WO99/54313号、WO96/31504号、WO00/01704号およびWO00/08014号；および欧州特許出願第648780号、同第468231号、同第559046号、同第641779号、同第185390号、同第526877号、同第542525号、同第195212号、同第362002号、同第364344号、同第530167号、同第293881号、同第686642号、同第669317号、同第601459号および同第623596号から知られるものが含まれ、これら文書の全ての開示は、本明細書中に援用される。

【0037】

メラガトラン、その誘導体およびプロドラッグを用いた使用に適した製剤は、

例えば、特に、国際特許出願WO94/29336号、WO96/14084号、WO96/16671号、WO97/23499号、WO97/39770号、WO97/45138号、WO98/16252号、WO99/27912号およびWO99/27913号に記載の参考文献に記載されており、これら文書中の開示は、本明細書中に援用される。他の場合、適当な製剤の製造は、熟練者によって常套法を用いて非発明的に達成される。

【0038】

製剤中のトロンビン阻害物質、プロドラッグ、または両方の誘導体の量は、治療される状態の重症度、治療される患者、更には、用いられる1種類または複数の化合物に依るが、熟練者によって非発明的に決定されてよい。

【0039】

哺乳動物、特に、ヒト患者の治療的および/または予防的処置におけるトロンビン阻害物質、プロドラッグおよび両方の誘導体の適当な用量は、医療従事者または他の熟練者によって常套的に決定されてよいし、本明細書中の前に述べられているトロンビン阻害物質を開示した先行技術文書に論じられたそれぞれの用量を含み、これら開示は本明細書中に援用される。

【0040】

メラガトランの場合、哺乳動物、特に、ヒト患者の治療的および/または予防的処置における活性化合物、そのプロドラッグおよび誘導体の適当な用量には、適切な状態の治療経過にわたって、 $5\mu\text{mol/L}$ までの、例えば、0.001～ $5\mu\text{mol/L}$ の範囲内の平均血漿濃度を与えるものが含まれる。適当な用量は、したがって、メラガトランについては、1日1回0.1mg～1日3回25mgの範囲内、および/または24時間にわたって経口注入される100mgまで、そして本明細書中の前に具体的に述べられたものを含めたメラガトランのプロドラッグについては、1日1回0.1mg～1日3回100mgの範囲内であってよい。

【0041】

いずれにせよ、医師または熟練者が、個々の患者に最も適する実際の用量を決定することができるであろうが、これは、治療される状態、更には、治療される



特定の患者の年齢、体重、性別および応答によって異なると考えられる。上述の投与量は、平均的な場合を代表するものであり、当然ながら、より高いまたはより低い用量範囲が有利であるそれぞれの場合が存在しうるが、そのような場合は本発明の範囲内である。

#### 【0042】

トロンビン阻害物質およびプロドラッグを含む製剤を投与することができる順序（すなわち、逐次的、別々のおよび／または同時の投与が行われるかどうか、およびどんな点で行われるか）は、医師または熟練者によって決定される。例えば、その順序は、治療の経過または期間中のどの時点でも、製剤の一方または他方を、実質的な理由のために（例えば、患者が意識不明であり、したがって、トロンビン阻害物質またはプロドラッグを含む経口製剤を摂取することができない）患者に投与することができないかどうかのような、熟練者に明らかであるような多数の因子に依ることがありうる。

#### 【0043】

例えば、胃腸または整形外科手術のような外科手術によって生じる血栓症（例えば、DVT）の治療の場合、および活性トロンビン阻害物質がメラガトランである場合、メラガトランを含む製剤を、手術から（手術の前かまたは後）2日以内（例えば、24時間以内）に、特に、手術直前（例えば、2時間以内）に、および／または手術後12時間以内まで（例えば、手術後少なくとも1時間）、そして次に、その手術後3～7日間（例えば、1～2日間のような0～2日間）まで非経口投与すること、およびプロドラッグを含む製剤を、その手術後（好ましくは、メラガトランの1回投与が終わっている）7日以内に、例えば、11～40日間まで、好ましくは、9日間、より好ましくは、8日間まで経口投与することが好適である。

#### 【0044】

本明細書中に記載の方法は、トロンビンの阻害が必要とされるまたは望まれる状態の治療において、それが、このような状態の治療に関して先行技術で知られている同様の方法よりも、医師および／または患者に好都合であり、有効であり、毒性が少ないことがあり、広範囲の活性を有することがあり、強力であり、少

ない副作用を生じることがありうる、またはそれが、他の有用な薬理学的性質を有することがありうるという利点を有することがありうる。

#### 【0045】

本発明を次の実施例によって詳しく説明するが、いずれにしても、制限されるものではない。

##### 実施例1

##### 臨床試験—メラガトランおよびEtOOC—CH<sub>2</sub>—(R)Cgl—Azee—Pab—OH併用療法

管理された無作為の平行群のスウェーデン式多センターパイロット研究 (multi-centre pilot study) を行った。研究は、評価する薬物に関しては明らかにして行なったが、メラガトランおよびメラガトランのプロドラッグEtOOC—CH<sub>2</sub>—(R)Cgl—Azee—Pab—OH (P; WO 97/23499号を参照されたい) の用量に関しては、患者、研究現場の全人員、および実験を監視する人に対してブラインドで行った。

#### 【0046】

ダルテパリン (Dalteparin) (Fragmin (登録商標) ; Pharmacia-Upjohn) を対照化合物として用いた。

最初の任意の人工股関節または膝関節置換術を予定された患者を適格とし、それぞれ異なった用量のメラガトランおよびPまたはダルテパリンを与えられる3群の一つに無作為に選択した。合計135人の患者が研究に含まれたが、この内105人については、各地で実施された静脈造影図を本部で評価して、血栓塞栓症結果に関する評価に使用することができた。

#### 【0047】

各試験群の約32人の患者を、プロトコールにしたがって評価した。センターおよび外科手術の種類による層別無作為化を用いて、両方の種類の手術 (股関節または膝関節) の参加センター (合計6個のセンターを用いた) で、ほぼ等しい数の患者に、評価中の薬物それぞれが確実に与えられるようにした。それぞれのセンターには、股関節および膝関節に関して別々に四つブロックで研究用薬物が与えられた。それぞれのブロック内で、研究用薬物の順序を無作為化されていた

【0048】

次の製剤を研究で用いた。

メラガトラン—食塩水溶液中、5、10または20mg/mL。

P—59～63mgのトウモロコシデンプン、115mgの微結晶性セルロースおよび2Pmgのフマル酸ステアリルナトリウムも含む錠剤中の適当な重量（下を参照されたい）。

【0049】

次の用量のメラガトランおよびPを研究で用いた。

処置A—皮下にメラガトラン（1mg）を1日2回2日間、次に、P（6mg）を1日2回6～9日間経口投与。

【0050】

処置B—皮下にメラガトラン（2mg）を1日2回2日間、次に、P（12mg）を1日2回6～9日間経口投与。

処置C—皮下にメラガトラン（4mg）を1日2回2日間、次に、P（24mg）を1日2回6～9日間経口投与。

【0051】

メラガトランおよびPを与えられた患者には、外科手術の当日に処置を行った。患者には、手術の直前に麻酔導入後、最初の注射を行った。膝関節の患者については、止血帯を適用する前に、手術前メラガトラン注射を行った。2回目の注射は、同日の夕方に行った。患者には、メラガトラン注射を次の24時間にわたって朝に1回および夕方に1回、Pの1日2回の経口投与が始まるまで行った。Pの最初の経口用量は、常に朝与えられた。このようにして、全処置期間は8～11日間であった。

【0052】

処置D—ダルテパリン（Fragmin（登録商標））：手術前日の夕方に5000Uを1回皮下注射し、8～11日の処置期間にわたって毎夕1回の皮下注射を続ける。

【0053】

メラガトランの血漿濃度を記録した。

股関節または膝関節手術後の血栓塞栓症の出現率に関する試験結果を下の表に示す。

【0054】

【表1】

	処置 A		処置 B		処置 C		処置 D	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
結果	6/29	21	6/24	25	4/24	16	5/27	19

【0055】

これらデータは、皮下投与されるメラガトランおよび経口投与されるPの組合せが、整形外科手術後のDVTを予防する場合に有効であることを示している。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 00/00756

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: A61K 38/55, A61K 38/06, A61P 9/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Thromb Haemost, Volume 81, 1999, H. Ericsson et al, "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Melagatran, a Novel Synthetic LMW Thrombin Inhibitor, in Patients with Acute DVT" page 358 - page 363 --	1-19
A	Journal of Thrombosis and Thrombolysis, Volume 6, 1998, Diane P. Ignasiak et al, "Effects of Intravenous Enoxaparin and Intravenous Inogatran in an Electrolytic Injury Model of Venous Thrombosis in the Dog" page 199 - page 206 --	1-19
A	WO 9616671 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 6 June 1996 (06.06.96) --	1-19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other cited documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 August 2000

Date of mailing of the international search report

23-08-2000

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 85

Authorized officer

Carolina Gómez Lagerlöf/gh

Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT ISA/210 (second sheet) (July 1992)



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE00/00756

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(1)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 12-18  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**see next sheet**
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE00/00756

Claims 12-18 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/diagnostic methods practised on the human or animal body/ Rule. 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

08/05/00

International application No.  
PCT/SE 00/00756

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9616671 A1	06/06/96	AU 689994 B	09/04/98
		AU 4191595 A	19/06/96
		BR 9503853 A	30/12/97
		CA 2206459 A	06/06/96
		CN 1168635 A	24/12/97
		CZ 9701470 A	18/02/98
		EP 0799052 A	08/10/97
		FI 972332 A	02/06/97
		HU 77655 A	28/07/98
		HU 216631 B	28/07/99
		IL 116153 D	00/00/00
		JP 10613438 T	22/12/98
		NO 972475 A	30/05/97
		NZ 297113 A	23/12/98
		PL 320692 A	27/10/97
		SE 9404196 D	00/00/00
		SK 61797 A	04/03/98
		TR 960518 A	00/00/00
		US 5795896 A	18/08/98
		ZA 9510242 A	03/06/96
WO 9723499 A1	03/07/97	AU 706350 B	17/06/99
		AU 1217897 A	17/07/97
		CA 2238737 A	03/07/97
		CN 1209139 A	24/02/99
		CZ 9801770 A	13/01/99
		DE 869966 T	10/06/99
		EP 0869966 A	14/10/98
		EP 0995755 A	26/04/00
		ES 2128283 T	16/05/99
		GB 9526273 D	00/00/00
		HU 9900115 A	28/05/99
		IL 124857 D	00/00/00
		NO 982809 A	20/08/98
		PL 327569 A	21/12/98
		SK 82198 A	02/12/98
		US 5965692 A	12/10/99
		AU 5708295 A	21/11/96
		BR 9612148 A	13/07/99
		EP 0870167 A	14/10/98
		SE 9600556 D	00/00/00
		US 5945628 A	31/08/99

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW